AUG 17

ERFAHRUNGEN

MIT DEM

ABDERHALDENSCHEN DIALYSIERVERFAHREN BEI DER TUBERKULOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

GROSSHERZOGL. BADISCHEN RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG

VORGELEGT VON

FRIEDRICH GUMPERTZ

AUS HAMBURG

WÜRZBURG

VERLAG VON CURT KABITZSCH

KGL. UNIV.-VERLAGSBUCHHÄNDLER

1914

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Referent: Prof. H. Kossel. Dekan: Prof. Wilms.

1914.

MEINEN ELTERN

GEWIDMET.

Aus der wissenschaftlichen Abteilung des Instituts für Krebsforschung in Heidelberg. (Direktor: Exzellenz Czerny.)

Erfahrungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren bei der Tuberkulose.

Von

Friedrich Gumpertz.

Nach der Anschauung von Abderhalden beantwortet der tierische Organismus jegliches Eindringen blutfremden Materiales mit der Aktivierung von Fermenten im Blutplasma, die die fremdartigen Produkte durch eine tiefgehende Spaltung in ihre Bausteine ihrer Eigenart entkleiden. Durch diese Fermente sollen die blutfremden Stoffe für die einzelnen Körperzellen, die nur auf bestimmte, stets gleichartige und stark abgebaute Produkte eingestellt sind, zugänglich, bzw. verwertbar gemacht werden. Zum Nachweis solcher Fermente gibt uns Abderhalden zwei neue Methoden an die Hand, in dem optischen Verfahren und dem Dialysierverfahren. Das erstere beruht auf der Änderung des Drehungsvermögens eines Gemisches von Serum und Pepton im Polarisationsrohr für den Fall, dass im Serum Fermente vorhanden sind, die das betreffende Pepton, bei Gravidität zum Beispiel ein aus Plazenta dargestelltes, abbauen. Beim Dialysierverfahren werden das Serum und das entsprechende Substrat gemeinsam in eine für Eiweiss undurchlässige Dialysierhülse gefüllt. Findet ein Abbau statt, so dialysieren die Abbauprodukte in die die Hülse bespülende Aussenflüssigkeit und lassen sich dort nachweisen. Praktisch brauchbare Resultate sind mit diesen beiden Methoden vor allen Dingen bei der Diagnose der Gravidität von Abderhalden und nach ihm von Frank und Heimann, Franz und Jarisch, Henkel, Schlimpert und Hendry, Ferrari, Decio, Gaifami, Schwarz, Mc. Cord, Ekler, Hirschfeld, Stange, Epstein, Rübsamen,

Schiff, Lichtenstein, Ionas, Maccabruni, Aschner, Markus, Schlimpert und Jssel, von Gambaroff u. a. erreicht worden. Bei Karzinom und anderen malignen Neubildungen sahen Epstein, Frank und Heimann, Aschner, von Gambaroff regelmässigen Abbau von Tumorgewebe. Über Abbau von Thymusgewebe bei Morbus Basedowi berichten Lampé und Papazolu, bei hyperplastischer Thymusdrüse Kolb. Neue Einblicke in das Wesen mancher Geisteskrankheiten, speziell der Dementia praecox-Gruppe, verschaffte uns Fauser durch den Nachweis des Abbaus von Gehirnrinde sowie von offenbar hierbei dysfunktionierenden Drüsen, Thyreoidea und Keimdrüsen. Bestätigt wurden diese Befunde von Fischer, Wegener, Borchardt, Beyer, für Thyreoidea bei Basedow von Lampé und Papazolu. Untersuchungen über Tuberkulose haben zuerst Abderhalden, Abderhalden und Andryewsky, Ernst Fränkel und Gumpertz, A. E. Lampé angestellt. Abderhalden und Andryewsky fanden Abbau von bovinen Tuberkelbazillen durch Sera miliartuberkulöser Rinder, sowie in 10 von 50 Fällen bei lokalisierter Tuberkulose des Rindes. Bessere Resultate hatten sie mit der Benutzung käsigen tuberkulösen Lungengewebes, bzw. daraus dargestellten Peptons als Antigen. Von 35 untersuchten Fällen käsiger Pneumonie des Rindes reagierten alle positiv. Freilich bauten die Sera von 10 unter 50 angeblich normalen Rindern gleichfalls tuberkulösen Käse ab. Über den Abbau von tuberkulösem Gewebe durch das Serum tuberkulöser Menschen haben zuerst Fränkel und Gumpertz in einer grösseren Versuchsreihe berichtet.

Dann untersuchte Lampé 30 menschliche Fälle, von denen 14 sichere Tuberkulose aufwiesen, und 8 auf Tuberkulose klinisch verdächtig waren. Bei den schwersten Fällen (mit Kavernen) konnte er nur Abbau normalen und tuberkulösen Lungengewebes nachweisen, nicht aber den von Tuberkelbazillen. Bei mittelschweren Fällen fand er Abbau von Bazillen und tuberkulösem Lungengewebe, bei verdächtigen Fällen hauptsächlich Abbau von Bazillen. Doch fand sich auch in 3 von 8 klinisch nichttuberkulösen Fällen ein Abbau von Tuberkelbazillen. Diesen Abbau von Tuberkelbazillen will Lampé auf Grund seiner Befunde in diagnostischer, den von Lungengewebe in vorwiegend prognostischer Hinsicht verwertet sehen.

Später berichtete Jessen auf der Wiener Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte über ca. 100 Fälle von Tuberkulose mit ca. 500 Untersuchungen nach der Dialysierungsmethode. Er verwandte meist 0,5 ccm Serum und dialysierte gegen 10 ccm Aqua dest. Nach seiner Ansicht lässt sich durch den Abbau des entsprechenden Organes und entfetteter Tuberkelbazillen (eine 2 mg-Öse

davon für den Versuch) nicht nur das Bestehen, sondern auch die Lokalisation einer Tuberkulose nachweisen. Er vermisst aber die Reaktion in vorgeschrittenen Stadien. Seine auffallend günstigen Resultate bei Verwendung von nur 0,5 ccm Serum stehen im Widerspruch mit unseren Erfahrungen bei Verwendung von 1 ccm Serum. Auch Lampé hat bei Verwendung von Tuberkelbazillen als Antigen bei weitem nicht so häufig eine positive Reaktion erzielt. In der Diskussion zu seinem Vortrag auf der Versammlung wurde die Richtigkeit seiner Schlüsse von Ernst Fränkel, Bauer und Pinkussohn angefochten.

Unsere Erfahrungen mit dem Abbau von Tuberkelbazillen sind noch gering. Sie sind darum nicht in die Reihe der nachfolgenden Untersuchungen aufgenommen worden, und seien nur kurz erwähnt. Es bauten nämlich von 5 sowohl mit tuberkulösem Lungengewebe wie mit Tuberkelbazillen angesetzten Sera von sicheren (bazillären) Phthisen ein Serum weder Lunge noch Bazillen, 3 Sera beide Antigene, 1 Serum Lunge, doch keine Bazillen ab. Doch war in sämtlichen positiven Fällen die Ninhydrinreaktion beim Bazillenabbau gegenüber der bei Lungenabbau äusserst schwach.

In der Methodik folgte ich strengstens Abderhaldens Vorschriften mit Beachtung der von ihm während meiner Arbeiten noch weiter angegebenen Verschärfungen. Als Antigen wurde meist tuberkulöses Lungengewebe gewählt, weil Abderhalden und Andryewsky damit bei ihren Versuchen am Rind bessere Resultate erlangt hatten, und weil es leichter in grösseren Mengen zu beschaffen war; ausserdem war bei seiner Verwendung eine Verunreinigung der Hülsen nicht so sehr zu befürchten, wie bei der Verwendung von Tuberkelbazillen. Doch wurden, wie schon erwähnt, gelegentlich auch entfettete Tuberkelbazillen benutzt.

Es dienten zu unseren Versuchen gleich nach der Sektion verarbeitete tuberkulöse menschliche Lungen und Drüsen. Die Organe wurden auf ihren Gehalt an Tuberkelbazillen geprüft, dann in fliessendem Wasser in kleine Stücke zerschnitten und unter wiederholtem Ausdrücken durch mehrstündiges Spülen möglichst blutfrei gemacht, sodann in einer etwa 20 fachen Wassermenge nach Abderhaldens Vorschrift so oft gekocht, bis 5 ccm des filtrierten Kochwassers mit 1 ccm 1%iger Ninhydrinlösung keine Spur von Violettfärbung mehr ergab. Dann wurde die Lunge in der fünffachen Menge Wassers gekocht, und die gleiche Probe angestellt. Bei negativem Ausfall der Reaktion wurde die Lunge nun in einer sterilen, mit Glasstopfen versehenen Flasche in Wasser, von Chloroform unter- und von Toluol überschichtet, aufbewahrt. Vor jeweiliger Benutzung wurden die mit steriler Pinzette

entnommenen Stücke zu Weizenkorngrösse zerkleinert, und die tuberkulösen Käse oder Tuberkelknoten enthaltenden Stückchen ausgesucht. Diese wurden alsdann nochmals aufgekocht und nach der verschärften Vorschrift mit Ninhydrin geprüft. Bei einer Lunge war nach ca. 6 Wochen die Ninhydrinreaktion nicht mehr zu beseitigen (was auch Abderhalden gelegentlich beobachtet hat), so dass sie sich nicht mehr verwenden liess. Dieser Vorfall beweist, wie wichtig die Befolgung der Abderhaldenschen Vorschrift ist, unmittelbar vor dem Versuch das Organ nochmals zu prüfen. Die einzelnen Antigene wurden ca. zweieinhalbmonatelang benutzt. Die im Einzelversuch benutzte Menge betrug ein halb bis ein Gramm. Neben dem genannten Antigen benutzte ich für Tier- und Kontrollversuche Perlknoten und tuberkulöse Lymphdrüsen von tuberkulösen Rindern sowie tuberkulöse Kaninchenlunge. Des weiteren dienten noch zu Kontrollversuchen Plazenta, Metastasen in der Leber von einem Magenkarzinom, Uterus- und Mammakarzinom als Antigene. Sie alle wurden genau so, wie eben geschildert, zubereitet, aufbewahrt und vor Gebrauch geprüft.

Das Serum wurde möglichst direkt mit vorher in physiologischer Kochsalzlösung gespülter Kanüle entnommen und in sterilen Zentrifugengläsern aufgefangen. Es wurde hiermit fast stets das völlige Ausbleiben von Hämolyse und klares Abscheiden des Serums erreicht. 2—3 maliges scharfes Zentrifugieren in sterilen Röhrchen für je 5 Minuten sicherte das Fehlen jeglicher zelligen Elemente im Serum. Von dem so gewonnenen Serum wurden je 1,0 ccm, im Anfang 1,5 ccm für den Einzelzversuch mit steriler Pipette abgemessen. Als Dialysierhülsen dienten von der Firma Schöps in Halle geprüfte. Doch prüfte ich die Hülsen alle 10—14 Tage mit Eiereiweiss auf Undurchlässigkeit für Eiweiss und mit Seidenpepton auf gleichmässige Durchlässigkeit für Peptone. Nach jedem Versuch wurden die Hülsen gespült, anfangs genau eine, später genau eine halbe Minute in siedendem Wasser aufgekocht und dann in sterilem Wasser mit Chloroform unter Toluol aufbewahrt.

Zur Kontrolle wurde stets eine Dialysierhülse mit 1,0 ccm Serum sowie eine mit 1,0 ccm inaktivierten Serums und Antigen angesetzt. Die erstere Kontrolle hat den Zweck, die Hämolysefreiheit des Serums nachzuprüfen, die letztere soll eine Fehlerquelle, die in der Summierung von unterschwelligen Mengen mit Ninhydrin positiv reagierender Substanzen liegen kann, ausschalten. Ferner wurde das Serum, soweit als möglich, noch mit einem Karzinomantigen und Plazenta angesetzt. Auch diese Kontrollen waren verschärft durch Parallelversuche mit inaktiviertem Serum. Die Inaktivierung fand anfangs 10 Minuten, später 30 Minuten lang bei 60° statt. Es wurde

Wert darauf gelegt, die Versuche möglichst noch am Tage der Blutentnahme oder vor Ablauf von 24 Stunden anzusetzen. Die Hülsen wurden samt Inhalt nach Reinigung im fliessenden Wasser in Kolben mit 25 ccm sterilen, destillierten, mit Toluol überschichteten Wassers getan, die Kolben mit Gummistöpseln fest verschlossen und bei 37° im Brutschrank 16 bis 18, zuweilen bis 20 Stunden aufbewahrt. Die genannte Wassermenge wählte ich gegen Abderhaldens Vorschrift, der 20 ccm verlangt, wegen der Verdunstung, und weil ich stets für die Ninhydrin- wie für die Biuretreaktion je 10 ccm verbrauchte. Der Vergleich des Farbausschlages im Dialysat positiv reagierender Sera ergab keinen sichtbaren Unterschied bei Verwendung von 20 oder 25 ccm Wasser. Übrigens möchte ich schon hier bemerken, dass ich fast nie, auch bei relativ starker Ninhydrinreaktion, bei meinen Versuchen eine deutlich positive Biuretreaktion sehen konnte, im Gegensatz zu der stets sehr schönen Biuretreaktion bei der Hülsenprüfung mit Seidenpepton. Bemerken möchte ich hier auch, dass der Farbenton der mit Ninhydrin positiv reagierenden Dialysate von Tuberkulosesera nach meinen Erfahrungen eine Nüance schwächer zu sein pflegt, als bei den mit Plazenta angesetzten Gravidensera.

Die untersuchten Sera stammten meist aus dem Samariterhause der medizinischen Klinik und der Poliklinik der Universität Heidelberg sowie aus der Lungenheilstätte Schömberg.

Es wurden von mir im ganzen 111 menschliche Sera und die Sera von 12 Rindern und 5 Kaninchen mit dem Dialysierverfahren auf Tuberkulose geprüft. Da die zuerst untersuchten Sera solche von Tieren waren, so seien die Ergebnisse der Tierversuche in einer Übersichtstabelle vorangeschickt. Die Angaben über den Ausfall der Reaktion beziehen sich in dieser wie in den folgenden Tabellen auf die Ninhydrinreaktion, da, wie bereits bemerkt, die Biuretreaktion nicht genau genug beurteilt werden konnte.

Die Sera von 4 sicher tuberkulösen Rindern bauten weder tuberkulösen Käse aus Lymphdrüsen, noch aus der Lunge vom Rinde ab. Freilich waren nach der Mitteilung des Schlachthofes weder Miliartuberkulose noch schwerere Lungenprozesse unter diesen Fällen, sondern meist leichtere Drüsentuberkulose. Dagegen gaben ein Serum vom tuberkulösen Rind mit tuberkulöser Menschenlunge und zwei von 5 angeblich normalen Rindersera mit tuberkulösen Rinderorganen eine positive Reaktion. Der letztere Befund stimmt also mit dem von Abderhalden und Andryewsky erhobenen überein. Von 5 untersuchten Kaninchen waren 3 mit tuberkulösem Material vom Rind (Typus bovinus) geimpft. Alle 3 bauten tuberkulöse Ka-

Tabelle I.

Tierversuche.

Nr.	Datum	Art des Serums	Obduktionsbefund	Serummenge ccm	Ausfall der Reaktion mit: tbc. Rinderlunge	tbc. Rinderlymphdrüse	tbc. Kaninchenlunge	tbc. Menschenlunge	Karzinom (Mensch)	Bemerkungen
1	6. VI.	Rind	tuberkulös	1,5				±	—	
2	6. VI.	„	nicht tuberkulös	„				—	—	
3	6. VI.	„	nicht tuberkulös	„				—	—	
4	7. VI.	„	tuberkulös	1,0		—				
5	7. VI.	„	nicht tuberkulös	„	±	—				
6	7. VI.	„	nicht tuberkulös	„		±				
7	10. VI.	„	nicht tuberkulös	„	—	—			±	
8	20. VI.	„	Tbc. der Rachendrüse	„	—					
9	20. VI.	„	nicht tuberkulös	„	—	—	—			
10	20. VI.	„	nicht tuberkulös	„	—					
11	26. VI.	„	Lungentuberkulose	„	—	—	—			
12	26. VI.	„	Lungentuberkulose	„	—		—			
13	11. VI.	Kaninch. 11	Tbc. bov. geimpft	„			++			
14	11. VI.	Kaninch. 15	gravide, sonst normal	„	++		++			hämolytisch; Kontrollen +
15	11. VI.	Kaninch. 16	tuberkulös	„			++			„
16	11. VI.	Kaninch. 17	Tbc. geimpft	„			++			„
17	14. VI.	Kaninch. 18	normal	„			—			
18	14. VI.	Kaninch. 17	Tbc. geimpft	„	—		±			

ninchenlunge ab (Kaninchen 17 wurde wegen Hämolyse des Serums ein zweites Mal untersucht). Ich fand ferner den Abbau tuberkulöser Kaninchen- bzw. Rinderlunge durch das Serum eines graviden, dagegen nicht durch das eines normalen Kaninchens.

Über die Ergebnisse unserer Untersuchungen an menschlichen Tuberkulosen gibt Tabelle II eine summarische Übersicht. Mit den insgesamt 54 verschiedenen Tuberkulosesera wurden 57 Versuche mit tuberkulösen menschlichen Organen als Antigen angesetzt, wobei sich in 28 Fällen positiver, in 29 Fällen negativer Ausfall der Ninhydrinprobe fand. Ferner ergibt sich aus der Tabelle, dass von 5 mit Plazenta als Antigen angesetzten Graviden-Sera alle positiv, und von 22 zur Kontrolle mit Tumorantigen angesetzten Tumorsera 4 positiv, 18 negativ reagierten.

Übersichts-Tabelle II.

Diagnosen	Zahl der Fälle	Zahl der Versuche mit tbc. Lunge +	tbc. Lunge −	tbc. Drüse +	tbc. Drüse −	Karzinom +	Karzinom −	Plazenta +	Plazenta −
I. Lungentuberkulosen .	40	—	—	—	—	—	—	—	—
a) klinisch sichere . .	23	15	7	1	0	4	7	—	—
b) „ zweifelhafte	17	8	9	—	—	1	6	—	—
II. Tbc. anderer Organe .	14	—	—	—	—	—	—	—	
a) sichere	9	1	5	2	4	0	3	—	—
b) zweifelhafte . . .	5	1	3	0	1	0	3	—	—
III. Klinisch tuberkulosefreie Fälle	51	—	—	—	—	—	—	—	—
a) Gravidität . . .	6	2	4	—	—	—	—	5	0
b) maligne Tumoren .	25	8	15	0	2	4	18	—	—
c) sonstige Fälle . .	20	5	12	0	3	2	11	0	1

Leider gibt die zahlenmässige Übersicht über die Reaktionen mit heterologem Antigen kein einheitliches Bild, da aus Mangel an Serum die Versuche meist nur mit einem der verschiedenen heterologen Antigene gestellt werden konnten. Hinzukommt, dass uns in den als tuberkulosefrei bezeichneten Fällen das Urteil darüber fehlt, ob nicht doch irgendwo ein tuberkulöser Herd vorhanden ist, selbst dann, wenn wir daneben die Pirquetsche oder eine ähnliche Reaktion ansetzen. Eventuellen Versuchen an Leichenmaterial nach dieser Richtung stehen Lampés und Jessens Erfahrungen, dass im Endstadium der Tuberkulose die Abderhaldensche Reaktion in der Regel negativ werden soll, entgegen. Nach unseren Versuchen war allerdings dieses angeblich prognostisch ungünstige Phänomen nur in einem Falle zu beobachten (71).

Von den mit heterologen Antigenen angesetzten Tuberkulosesera fand sich unter 24 Versuchen 5 mal positive, 19 mal negative Reaktion; die übrigen Sera wurden in 68 Fällen mit heterologem Antigen geprüft, davon 17 mal mit positivem, 51 mal mit negativem Ausfall. Vergleichsweise ist der Quotient unspezifischer Reaktionen bei den Tuberkulosefällen etwas geringer (ca. 20%) als bei den nichttuberkulösen (25%). Auf die unspezifischen Reaktionen als solche wird weiterhin noch einzugehen sein. Weit günstiger freilich fällt bei Tuberkulosefällen das Verhältnis der positiven Reaktionen mit homologem Antigen (50%) zu den negativen aus, als bei den malignen Tumoren (4:22). Dies Verhältnis zugunsten der positiven Reaktionen verbessert sich noch erheblich bei Isolierung der Fälle mit klinisch gesicherter Diagnose (mehr als 75%), wie dies in der folgenden Tabelle geschieht.

Tabelle III[1]).

Sichere, bazilläre Lungentuberkulosen.

a) Fieberhafte.

Datum	Protok.-Nr.	Klinische Diagnose	Reaktion mit tbc. Gewebe	Reaktion mit heterologem Gewebe	Bemerkungen
21. VI.	27	Tbc. pulm. chron. III.	++	± LM	Periproktit. Fisteln, Addison incip.
25. VI.	32	Tbc. pulm. II.	+	— LM	
25. VI.	33	Tbc. pulm. III.	+	± LM	Kavernen (durch Sektion bestätigt).
27. VI.	42	Beiderseit. Spitzenaffektion	+	— LM	
29. VI.	49	Tbc. pulm. chron. II.	+	— LM	
2. VII.	55	Tbc. pulm. beiderseits II.	++		Lab. Temp., jahrelangkrank, inakt. Kontrolle ±.
2. VII.	56	Tbc. pulm. beiderseits.	++		Lab. Temp., Dissemination, Larynxtbc.
4. VII.	62	Tbc. pulm. links II.	++	+ LM	Lab. Temp., Stimmbandaffektion, Kavernen.
5. VII.	71	Tbc. pulm. gravissima III.	—		Kavernen, viele T.B.
30. VII.	128	Tbc. pulm. chron. II.	+	— U	Lab. Temp., Kavernen.
2. VIII.	141	Tbc. pulm. II.	—		Lab. Temp.
4. VIII.	146	Tbc. pulm. chron. II.	—		Spitzenschrumpfung.

b) Nichtfieberhafte.

7. VI.	1	Tbc. pulm. I.	+ (Dr)		
18. VI.	18	Tbc. pulm. I/II.	+	— LM	
19. VI.	21	Tbc. pulm. II.	+		Miliare Knoten am Larynx, Gewichtszunahme.
21. VI.	28	Tbc. pulm. III.	—		Kavernen.
26. VI.	34	Tbc. pulm.	—		
29. VI.	50	Tbc. pulm. chron. II.	—	± LM	Kein Anhaltspunkt für Ca.
4. VII.	63	Tbc. pulm. Spitze.	+	— LM	
4. VII.	64	Tbc. pulm. II/III.	+		Kavernen (fehlt Kontrollversuch).
25. VII.	123	Tbc. pulm. I.	+		Spitzenaffekt. Pirquet +++
25. VII.	124	Tbc. pulm. I., Katarrh beid. Oberlappen.	±		Vor 2 Monaten leichte Hämoptoe.
25. VII.	125	Tbc. pulm. I.	—	— Ca Mm	Ausgedehnter Larynxbef. Hereditäre Belastung.

[1]) In dieser Tabelle wie in den folgenden bedeutet „tuberkulöses Gewebe" als Antigen ohne nähere Bezeichnung tuberkulöse Menschenlunge. Die für die übrigen Antigene angewandten Abkürzungen haben folgende Bedeutung:

Dr = tuberkulöse menschliche Lymphdrüse. LM = Lebermetastase von einem Ca ventriculi. Ca v. Dr = Lymphdrüsenmetastase von einem Ca ventriculi. Sa = Sarkom Ja = Sarcoma femoris Pl = Placenta, Ca Mm = Ca mammae. U = Ca uteri.

Von den 12 fieberhaften Fällen reagierten 9 positiv, 3 negativ, von den 11 nicht fieberhaften 7 positiv und 4 negativ. Von 6 Fällen, in denen klinisch sichere Kavernen nachweisbar waren, reagierten 4 positiv mit Gewebsantigen, 2 negativ (28 und 71). Von den beiden letzteren war der eine ein sehr schwerer Fall. Dem Anscheine nach wird hierdurch Lampés Vermutung, dass in terminalen Fällen auch die Abbaufermente gegen Lungengewebe „die Waffen strecken", bestätigt. Anderseits wiederum gab ein terminaler Fall wie Nr. 33 eine positive Reaktion. Das schematische Bild, das Lampé von der allmählichen Mobilisierung der Abwehrfermente erst gegen Bazillen, dann gegen tuberkulöses, und schliesslich normales Lungengewebe und dem weiteren Schwinden dieser Fermente entwirft, wird auch fernerhin nicht durch die Befunde von Abbau tuberkulösen Lungengewebes in initialen Fällen, wie sie sich besonders auch in der folgenden Tabelle IV klinisch zweifelhafter Lungentuberkulosen finden, bestätigt. Ebenso spricht gegen Lampés Vorstellung das Fehlen jeglichen Abbaus sowohl von Lungengewebe, als von entfetteten Tuberkelbazillen im Versuch Nr. 33 vom 25. VI., einem mittelschweren Fall von chronischer Phthise.

Bei Betrachtung des Ausfalls der Ninhydrinprobe in den auch mit heterologem Antigen angesetzten Versuchen findet sich in 3 unter 7 fieberhaften und in einem von 4 nichtfieberhaften Tuberkulosen Karzinomsgewebsabbau. Die folgende Tabelle gewährt einen Überblick über die klinisch nicht gesicherten Fälle von Lungentuberkulose (s. Tabelle IV).

Von den 17 Fällen der Tabelle IV weisen 9 positive, 8 negative Reaktionen auf. Von den ersteren reagieren 3 ziemlich schwach. Bei Betrachtung der Fälle unter dem Gesichtspunkte klinischer Wahrscheinlichkeit für Tuberkulose ergibt sich folgendes Bild: Anamnestische Wahrscheinlichkeit durch hereditäre Belastung oder früher durchgemachte Tuberkulose liegt neben dem Lungenbefund in 6 Fällen vor, von denen 4 positive, 2 negative Ninhydrinprobe gaben. In einem Falle spricht das Fieber für die Diagnose Lungentuberkulose; auch er reagierte positiv. Von 3 Fällen, die röntgenologisch Drüsen erkennen liessen, reagierten 2 negativ. Unspezifischer Abbau von Karzinomgewebe fand sich hier unter 7 untersuchten Fällen nur einmal (s. Tabelle V).

Unter den sicheren Tuberkulosen der Tabelle V finden sich 6 Lupusfälle. Bemerkenswert ist es, dass bei dieser lokalen Erkrankung doch 2 mal Abbau von tuberkulösen Lymphdrüsen nachgewiesen wurde. Auffällig dagegen ist es, dass weder eine tuberkulöse Spondylitis (43) noch ein grosser, doppelseitiger tuberkulöser Adnextumor (66) tuberkulöses Gewebe

Tabelle IV.

Klinisch nicht sichere Fälle von Lungentuberkulose.

(Keine Tuberkelbazillen nachgewiesen.)

Datum	Protok.-Nr.	Klinische Diagnose	Reaktion mit		Fieber	Bemerkungen
			Tbc. Gewebe	heterologem Gewebe		
24. VI.	31	Vor 3 Jahren Spitzenaffektion.	—		?	
2. VII.	59	Phthisis incipiens?	+	± LM	nein	Hereditäre Belastung.
8. VII.	77	Phthisis incipiens?	—	—Ca v. Dr	ja	
9. VII.	85	Spitzenkatarrh links.	—	—Ca v. Dr	lab. Temp.	Vor ½ J. Pleuritis.
9. VII.	86	Tbc.-Verdacht.	—	—Ca v. Dr	nein	Röntgenolog. deutlich Drüsen.
12. VII.	88	Tbc.-Verdacht.	+	—Ca v. Dr	nein	Röntgenolog. deutlich Halsdrüsen. Pirquet +.
12. VII.	89	Vor 3 Jahren Tuberkulose.	±		nein	Zurzeit keine Erscheinungen.
12. VII.	90	Verdächtiger Spitzenbefund.	++		nein	Hereditäre Belastung; guter Allgemeinzustand.
12. VII.	91	Verdächtiger Spitzenbefund.	—	—Ca v. Dr	nein	Guter Allgemeinzustand.
15. VII.	99	Tbc.-Verdacht.	+	—Ca v. Dr	?	Rhonchi über beiden Lungen.
23. VII.	115	Tbc.-Verdacht.	—		?	Pirquet schwach positiv.
23. VII.	116	Tbc.-Verdacht.	—		?	Spitzendämpfung, Rhonchi.
30. VII.	127	Unterlappenkatarrh.	—		nein	Vor einigen Monaten Bronchitis. Hilus ist röntgenologisch verdächtig.
30. VII.	129	Leichter Spitzenbefund.	+		nein	Serum hämolytisch; Kontrollen einwandfrei.
2. VIII.	139	Kleiner Herd über dem l. Hilus.	±		nein	Seit 1 Jahr Stillstand des Prozesses. Pirquet +++.
2. VIII.	140	Leichte Spitzenaffektion	±		nein	Erste Symptome vor wenigen Mon. Hereditäre Belastung.
2. VIII.	142	Alte Spitzenschrumpfung r. o.	—		nein	Hereditäre Belastung.

Tabelle V.

Tuberkulosen anderer Organe.

a) Sichere.

Datum	Protokoll-Nr.	Klinische Diagnose	Reaktion mit tuberk. Menschenlunge	Reaktion mit tuberk. Menschen-Lymphdrüse	Reaktion mit tuberk. Rinder-Lymphdrüse	Reaktion mit heterologem Gewebe	Bemerkungen
10. VI.	2	Lupus vulgaris faciei.		±	—		
13. VI.	8	Lupus vulgaris faciei.	—	—	—		Vor Jahren Tbc. pulmon.
13. VI.	9	Lupus vulgaris.		—			Vor 4 Jahren Drüsenexstirpation.
13. VI.	10	Lupus vulgaris.	—	+			
14. VI.	13	Lupus vulgaris.		—			Früher Tbc. pulmonum.
14. VI.	14	Lupus vulgaris.	—	—			
17. VI.	17	Cystitis tuberculosa.	+		—	— LM	Bazillen nachgewiesen.
27. VI.	43	Spondylitis tuberculosa	—		—	— LM	
4. VII.	66	Doppelseit. tbc. Adnextumor.	—			— LM	Diagnose durch Operation gesichert.

b) Unsichere.

10. VI.	4	Cystitis (tbc.?)		—	—		
7. VII.	150	Tbc. pharyngis?	—			— LM	
29. VII.	175	Nasentumor (Tbc. oder Sarkom?)	—			— Sa	
12. VIII.	154	Tbc. oder Milzbrand des äusseren Ohres.	±			— LM	
17. IX.	192	Bauchdeckeneiterung (tbc.?)	—				

abbauten. Allerdings wird man nach Jessens Befunden in derartigen Fällen auch auf den Abbau des betreffenden Organs (z. B. bei Addison auf den von Nebenniere etc.) achten müssen, was bei unseren Versuchen nicht geschah. Zu bemerken ist bei dem Fall 43 noch, dass die Kontrolle mit inaktiviertem Serum schwach positiv ausfiel. Diese Untersuchung stammt noch aus der Zeit, wo das Serum zur Inaktivierung nur 10 Minuten lang auf 60° gehalten wurde. Es ist nicht ausgeschlossen, dass durch das nur 10 minutenlange Erhitzen die Wirkung der Abbaufermente nicht vernichtet wurde. Das Gesamtergebnis der Tabelle V stellt sich so dar, dass von 9 sicheren Tuberkulosen (inklusive Lupus) 3 positiv reagierten, und von 5 unsicheren Tuberkulosen nur 1 Fall. Bei Lupus trat in 2 mit Rindertuberkulosegewebe angesetzten Versuchen kein Abbau ein; das eine

dieser beiden Sera gab mit menschlichem Tuberkulosegewebe eine positive Reaktion. Ob hieraus auf eine Infektion mit Bazillen vom Typus humanus zu schliessen ist, dürfte sich nicht mit Sicherheit sagen lassen. Positive Reaktionen mit heterologem Antigen wurden in keiner unter 6 Kontrolluntersuchungen dieser Reihe beobachtet.

Dass aber der Abbau beim Dialysierverfahren kein streng spezifischer zu sein braucht, wurde bereits oben mehrfach bemerkt, wo nach unseren Beobachtungen tuberkulöses Serum auch Tumor- und anderes Gewebsmaterial abbaute. Die nächste Tabelle VI gibt einen Überblick über den Abbau von Tuberkuloseantigen durch Sera klinisch tuberkulosefreier Individuen.

Tabelle VI.

Klinisch nicht tuberkulöse Fälle. (Kontrollen negativ.)

Datum	Protok.-Nr.	Diagnose	Reaktion mit tbc. Gewebe	Reaktion mit anderem Gewebe	Bemerkungen
10. VI.	3	Oberlippenepitheliom.	—(Dr)		
13. VI.	12	Ca. recti.	—(Dr)		
19. VI.	22	Ca. pancreatis.	—	± LM	
20. VI.	25	Nasenepitheliom.	+		
20. VI.	26	Wangenschleimhautepitheliom.	+		
26. VI.	36	Ca. ventriculi inoperabel.	±	+ LM	
28. VI.	44	Melanosarkom d. Daumens.	±	— „	
28. VI.	45	Ca. ventriculi m. Netzmetastasen.	±	— „	
28. VI.	46	Struma maligna.	—	— „	
28. VI.	47	Lymphomata maligna.	—	— „	
29. VI.	51	Ca. ventriculi.	—	— „	
1. VII.	53	Ca. oesophagi.	—	+ „	Inaktivit.-Kontrolle auf Ca ±.
1. VII.	54	Karzinom.	±	± „	
2. VII.	58	Malignes Granulom.	—	— „	
6. VII.	72	Epitheliom.	—	— „	
6. VII.	75	Karzinom.	—	— „	
6. VII.	76	Karzinom.	—	— „	
8. VII.	80	Ca. mammae recid.	—	— „	
8. VII.	81	Ca. ventriculi.	—	—Ca v. Dr	
9. VII.	83	Ca. recti, Lebermetastasen.	—	— „	
11. VII.	87	Lymphosarkom.	+	— „	Diagnose histologisch gesichert.
15. VII.	95	Ca. mammae operiert.	—	— „	
15. VII.	97	Karzinom.	—	— „	
15. VII.	98	Karzinom.	—	— „	
17. VII.	101	Karzinom.	+	— „	

Datum	Protok.-Nr.	Diagnose	Reaktion mit		Bemerkungen
			tbc. Gewebe	anderem Gewebe	
21. VI.	29	Gravidität und Eklampsie.	—		
3. VII.	60	Gravidität.	+	— LM ++ Pl	
4. VII.	65	Gravidität.	+	—LM+Pl	
14. VII.	94	Gravidität.	—	—Ca v. Dr +Pl	
21. VII.	106	Gravidität.	—	+Pl	
4. VIII.	144	Myom u. fragl. Gravidität.	—	++Pl	
10. VI.	5	Unbek.; keine Tbc.	—(Dr)		
10. VI.	6	Unbek.; keine Tbc.	—(Dr)		
13. VI.	11	Streptomykose.	—(Dr)		
15. VI.	15	Lues.	—	— LM	
15. VI.	16	Diagnose unsicher; keine Tbc.	—	— „	
19. VI.	20	Darmblutungen.	+	— „	
19. VI.	23	Gallenblasentumor.	+		Serum stark ikterisch.
20. VI.	24	Hysterie.	—		
22. VI.	30	Progr. Paralyse.	+	± „	Serum hämolyt., doch Kontrollen negativ.
26. VI.	37	Urämie; Nephrit. haemorrhagica.	+		Kein Fieber.
28. VI.	48 =20	Darmblutungen.	—	— „	
29. VI.	52 =23	Gallenblasentumor.	—	— „	Serum nicht ikterisch.
2. VII.	57	Pseudoleukämia splenica.	+	— „	Keine Tuberkulose nachweisbar.
5. VII.	69	Normalserum.	—	—Pl	
5. VII.	70	Kreuzschmerzen u. Reflexstörungen.	—		
9. VII.	82	Hysterie.	—	—Ca v. Dr	
9. VII.	84	Ca. Verdacht.	—	— „	
12. VII.	92	Gallenblasentumor.	—	— „	
15. VII.	96	Ikterus, Ca.-Verdacht.	—	± „	
22. VII.	112	Progr. Paralyse.	—	—Pl —Ca v. Dr	

Von 51 in der Tabelle VI aufgeführten Fällen reagierten 15 mit Tuberkuloseantigen positiv, und zwar ist ihre Verteilung bei Berücksichtigung der klinischen Diagnose folgende:

Von 25 sicheren Tumorsera reagierten mit Tuberkuloseantigen 9 positiv. Von den letzteren waren 6 auch mit Karzinomantigen angesetzt. Ein Abbau mit dem homologen Antigen wurde jedoch

nur in 2 von diesen 6 Fällen beobachtet. Ferner fand sich Abbau von tuberkulösem Gewebe zweimal bei 6 zur Untersuchung gekommenen Gravidensera. In 3 weiteren Fällen mit unspezifischer positiver Reaktion lautete die klinische Diagnose auf Darmblutungen, Nephritis haemorrhagica, Pseudoleukaemia splenica, also Krankheiten, die ebenso wie die Gravidität mit Zellzerstörung innerhalb des Körpers einhergehen. Für Blutungen ist dies Verhalten besonders von Petri und Heilner klinisch und experimentell beschrieben worden, für maligne Tumoren von Frank und Heimann und von Markus. Hiermit stimmen auch die Tierversuche Abderhaldens, sowie die von Frank, Rosenthal und Bieberstein überein. Aus dem gleichen Grunde haben auch wohl die beiden schweren Magenkarzinome 36 und 45 sowie ein Melanosarkom mit tuberkulösem Antigen positiv reagiert. Auch ikterisches Serum scheint unspezifisch zu reagieren, wie Fall 23 zeigt, der in einem späteren Stadium, wo kein Gallenfarbstoff im Blute war, negativ reagierte (Nr. 52). Ausserdem wurde ein hämolytisches Paralytikerblut darum in die Tabelle aufgenommen, weil es bei negativen Kontrollen eine positive Ninhydrinreaktion gab. Die Beobachtung, dass leicht hämolytisches Blut allein keine mit Ninhydrin positiv reagierende Substanzen hindurch dialysieren liess, machten wir in noch einigen Fällen. 4 weitere hämolytische Sera, bei denen aber nicht nur der eigentliche Versuch, sondern auch die Kontrollen positiv ausfielen, sind nicht in die Zahl der hier veröffentlichten Fälle aufgenommen worden.

Zusammenfassung.

Unter strenger Befolgung der technischen Vorschriften Abderhaldens wurde bei Verwendung von Tuberkelbazillen als Antigen in einem Fall von sicherer Tuberkulose negative, in 4 Fällen positive, aber zumeist schwache Ninhydrinreaktion beobachtet.

Bei Verwendung tuberkulöser Menschenlunge und Lymphdrüsen als Antigen war

unter 23 sicheren menschlichen bazillären Lungentuberkulosen die Reaktion 16 mal, davon

bei 6 kavernösen Phthisen 4 mal,

bei 17 klinisch zweifelhaften Fällen von Lungentuberkulose 8 mal positiv.

Bei 9 sicheren Tuberkulosen anderer Organe war die Ninhydrinreaktion 3 mal positiv, darunter

bei 6 mit menschlichem Tuberkuloseantigen untersuchten Lupusfällen 2 mal,

bei 2 mit tuberkulösem Gewebe vom Rind als Antigen untersuchten Lupusfällen keinmal.

Bei 5 unsicheren Tuberkulosen anderer Organe fiel die Ninhydrinprobe einmal positiv aus,

doch reagierten von 51 klinisch nicht tuberkulösen Fällen gleichfalls 15 mit tuberkulösem Gewebe positiv.

Auf Grund obiger Untersuchungen ergibt sich also, dass die Abderhaldensche Reaktion, besonders unter Verwendung von tuberkulösen Organen als Antigen, entschieden häufiger bei Tuberkulose positiv ausfällt als bei anderen Erkrankungen, dass sie jedoch auch bei diesen nicht selten vorhanden ist, so dass zurzeit im einzelnen Fall ein diagnostischer Schluss mit Sicherheit weder aus dem positiven, noch aus dem negativen Ausfall der Reaktion zu ziehen sein dürfte.

Literatur.

Abderhalden Emil, Abwehrfermente des tierischen Organismus. 2. Aufl. Berlin 1913 (vgl. auch dortigen Literaturnachweis).

Derselbe, Der Nachweis blutfremder Stoffe mittelst des Dialysierverfahrens und der optischen Methode. Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung. I. 1913. H. 2. S. 243.

Derselbe und Andryewsky, P., Über die Verwendbarkeit der optischen Methode und des Dialysierverfahrens bei Infektionskrankheiten. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 30. 1913.

Bauer, J., Die Bedeutung des Abderhaldenschen Verfahrens für die innere Medizin. Medizin. Klinik. Nr. 44. 1913.

Beyer, B., Über die Bedeutung des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens für die psychiatrische Diagnostik. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 44. 1913.

Fauser, A., Die Serologie in der Psychiatrie. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 36. 1913.

Frank, E., Rosenthal F. und H. Biberstein, Experimentelle Untersuchungen über die Spezifität der proteolytischen Abwehrfermente. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 26 u. 29. 1913.

Fränkel, Ernst, Über Spezifität und Wesen der Abderhaldenschen Abwehrfermente. Wien. klin. Rundsch. Nr. 38. 1913.

Derselbe und Gumpertz F., Anwendung des Dialysierverfahrens nach Abderhalden bei der Tuberkulose. Vortrag im Naturhist. med. Verein in Heidelberg, 15. Juli 1913. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 33. 1913. Diskussionsbemerkungen zu Jessens Vortrag auf der 85. Versamml. deutsch. Naturf. u. Ärzte in Wien.

v. Gambaroff, G., Die Diagnose der bösartigen Neubildungen und der Schwangerschaft mittelst der Abderhaldenschen Methode. Münchn. med. Wochenschr. Nr. 30. 1913.

Jessen, F., Untersuchungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren bei Tuberkulösen. Med. Klin. Nr. 43. 1913. Vortrag auf der 85. Versamml. deutsch. Naturf. u. Ärzte in Wien und Brauers Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 28. S. 489. 1913.

Kolb, K., Gelingt es mittelst der Abderhaldenschen Fermentreaktion den Nachweis einer persistierenden oder hyperplastischen Thymus zu führen? Münchn. med. Wochenschr. Nr. 30. 1913.

Lampé, A., E., Untersuchungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens bei Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 37. 1913.

Lebenslauf.

Ich, Michael Friedrich Gedaljah Gumpertz, wurde am 8. September 1888 in Hamburg a/Elbe als Sohn des Kaufmannes Hermann Gumpertz und seiner Frau Therese Gumpertz, geb. May, geboren. Nach Absolvierung der jüdischen Realschule und des humanistischen Wilhelm-Gymnasiums in Hamburg bestand ich daselbst Michaelis 1907 die Reifeprüfung. Ich liess mich alsdann in der medizinischen Fakultät in Heidelberg inskribieren, wo ich bis Schluss des Sommersemesters 1908 verblieb. Nach einsemestrigem Studium in Leipzig im Winter 1908/9 kehrte ich nach Heidelberg zurück und studierte dort bis zur Ablegung der ärztlichen Vorprüfung im Februar 1910. Meinen klinischen Studien lag ich im Sommer 1910 in Wien, im Winter 1910/11 in München und vom Sommer 1911 bis zu meiner Meldung zum ärztlichen Staatsexamen im Herbst 1912 in Berlin ob. Die ärztliche Prüfung bestand ich im Februar 1913 in Berlin. Zur Erledigung meines praktischen Jahres war ich seit Anfang März 1913 im Samariterhaus und im Institut für Krebsforschung in Heidelberg praktisch und wissenschaftlich tätig. Seit dem 1. November 1913 arbeite ich als Medizinal-Praktikant an der Universitäts-Poliklinik in Heidelberg.